

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

113:78395

Cplus Answer Number 13 - © 1999 ACS

Title

Benzimidazole derivatives for the treatment of intestinal disorders

Patent Assignee

Aktiebolag Haessle, Swed.

Publication Source

Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 10 pp.

Identifier-CODEN

JKXXAF

Patent Information

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 61205211	A2	19860911	JP 1986-42060	19860228
EP 197013	A1	19861008	EP 1986-850050	19860217

R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

Priority Application Information

SE 1985-996 19850301

Abstract

5,6-Dimethyl-2-[[[4-phenoxy-5-ethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole (I) and its analogs are effective in treating intestinal disorders. The pharmacol. activity of omeprazole for the treatment of diarrhea was demonstrated. A method for the conversion of 5,6-dimethyl-2-[[[4-phenoxy-5-ethyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazole to I was described.

International Patent Classification

International Patent Classification, Main

A61K031-44

International Patent Classification, Secondary

A61K031-44

Graphic

Document Type

Patent

Language

Japanese

Accession Number

1987:43997

Reference Number

106:43997

IFIPAT Answer Number 2 - © 1999 IFI

Title

INJECTION AND INJECTION KIT CONTAINING OMEPRAZOLE AND ITS ANALOGS

INF Higo, Takashi, Ikeda, JP

Nakanishi, Shigeo, Neyagawa, JP

Shibata, Toshiyuki, Nakatsu, JP

Tominaga, Tetsuo, Itami, JP

Yamanaka, Iwao, Osaka, JP

Inventor Name

Higo Takashi (JP); Nakanishi Shigeo (JP); Shibata Toshiyuki (JP); Tominaga Tetsuo (JP);

Yamanaka Iwao (JP)

PAF Astra Aktiebolag, Sodertalje, SE

Patent Assignee

Astra AB SE (5880)

Examiner Name

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-205211

⑬ Int.Cl.
A 61 K 31/44

識別記号
ACR
AED

厅内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)9月11日

※ 番査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 腸疾患の治療法

⑯ 特 願 昭61-42060

⑰ 出 願 昭61(1986)2月28日

優先権主張 ⑯ 1985年3月1日 ⑯ スウェーデン(SE) ⑯ 8500996-7

⑱ 発明者 アーネ・エロフ・ブレ
ンドストリヨーム スウェーデン国エス-415 06イヨーテボルイ。アンデル
ンドベルイ

⑲ 発明者 ベル・レンナート・リ
ンドベルイ スウェーデン国エス-436 00アスキム。クナツペハル64

⑳ 発明者 ギュンネル・エリザベ
ート・スンデン スウェーデン国エス-417 12イヨーテボルイ。エーケト
レガタン24ア-

㉑ 出願人 アクチエボラゲット・
ヘツスレ スウェーデン国エス-431 83ミヨルンダール(番地な
し)

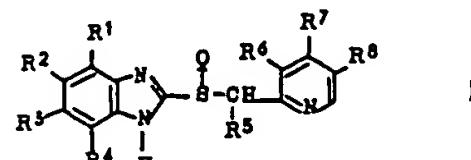
㉒ 代理人 弁理士 高木 千嘉
最終頁に続く 外2名

明細書

1. 発明の名称 腸疾患の治療法

2. 特許請求の範囲

1) 腸炎症疾患の患者にある量の次の式I



I式中 R¹、R²、R³ および R⁴ は同一であるか
または異なるつていて、それらは水素、1~6
個の炭素原子を有するアルキル基、1~6個
の炭素原子を有するアルコキシ基、ハロゲン
(例えば F、Cl、Br、I)、-OP₃、-NO₂、-COR⁹
(R⁹ は 1~6 個の炭素原子を有するアルキル
またはシクロアルキル、場合によりハロゲン、
メチルまたはメトキシにより置換された 1~6
個までの炭素原子を有するアリールあるいは
1~2 個の炭素原子を有するアルコキシであ

る) であるかあるいは隣接基 R¹、R²、R³ およ
び R⁴ はベンズイミダゾール環中の隣接炭素原
子と一緒にになつてヨウおよび O から選択される
0~3 個のヘテロ原子を含有する 5 個または
6 個環を形成しつつこれらの中はベンズイミ
ダゾール環に直接結合する 1 個または 2 個の
オキソ基 (-O-) を包含して飽和されていても
よいしあるいは不飽和であつてもよく、そし
て R⁵ は水素であり、R⁶ および R⁸ は同一であ
るかまたは異なるつていて、それらは水素、メ
チルまたはエチルであり、R⁷ は水素、メチル、
メトキシ、エトキシまたはアリールオキシ(こ
とでアリールは場合により、1~6 個の炭素
原子を有するアルキルにより置換された 1~6
個までの炭素原子を有する)であるが、但し
a) R⁶、R⁷ および R⁸ のうちの 1 個以上が水
素でありそして R⁷ がアリールオキシ以外であ

る場合には R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも 2 個は水素であり、

b) R^7 がメトキシまたはエトキシでありそして R^6 および R^8 が水素である場合には R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は $-ON$ 、 $-NO_2$ あるいは 5員または 6員環以外であり、

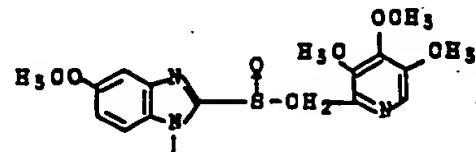
c) R^7 がアリールオキシである場合には R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は $-ON$ 、 $-NO_2$ 、 $-OO-$ アリール、 $-OONO_2H_3$ 、 $-OONO_2H_5$ あるいは 5員または 6員環であることはできなく、

d) R^6 、 R^7 および R^8 のうちの 1 個以上が水素でありそして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの 1 個が OP_3 である場合には R^7 はエトキシ以外であり、

e) R^7 がメトキシであり、 R^6 および R^8 が水素でありそして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの 1 個が OP_3 である場合には R^1 、 R^2 、 R^3 およ

び R^4 のうちのその他の水素でなければならぬ) で表される化合物またはその製造的に許容しうる塩を投与することからなる腸炎症疾患の治療法。

2) 一般式 I で表される化合物が



またはその製造的に許容しうる塩である前記特許請求の範囲第 1 項記載の方法。

3) 治療する疾患が下痢であることを特徴とする前記特許請求の範囲第 1 項記載の方法。

5 発明の詳細な説明

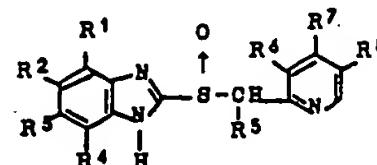
本発明は腸疾患、特に炎症性腸疾患の治療法に関する。

腸疾患は人類にとって重大な問題である。腸疾患の例としては例えばコレラ、パラチフス、

旅行者の下痢 (tourist diarrhoea)、トキシン生起の下痢、侵襲性大腸炎および局所性回腸炎を挙げることができる。いくつかの細菌性下痢では抗生素または化学療法薬が有効であるが、しかしすべて重症の場合には流体および電解質損失の処置が最も重要な治療原則である。腸固有運動性を阻害する剤による症状の治療価値は通常限定されたものである。

現在、下痢患者の水および塩分損失は電解質溶液を経口的および/または静脈内に投与することによって抑制されうる。胃腸粘膜を横切つて水およびイオン (例えば Na^+ および K^+) の輸送を妨害する薬物は、この型の疾患の特に初期の段階における治療では重大な流体障害を防止する上で非常に価値がある。

本発明によれば次の一般式 I



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一であるかまたは異なるついて、それらは水素、1~6 個の炭素原子を有するアルキル基、1~6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、ハロゲン (例えば F、Cl、Br、I)、 $-OP_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OOR^9$ (R^9 は 1~6 個の炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、場合によりハロゲン、メチルまたはメトキシにより置換された 1~10 個までの炭素原子を有するアリールあるいは 1~2 個の炭素原子を有するアルコキシである) であるかあるいは 四級基 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はベンズイミダゾール環中の直接炭素原子と一緒にになつてヨおよび 0 から選択される 0~3 個のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員環を形成しあつこれらの

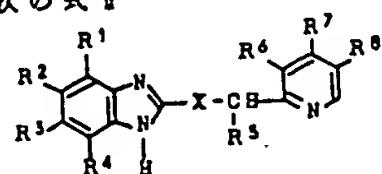
環はベンズイミダゾール環に直接結合する1個または2個のオキソ基($\text{O}=\text{O}$)を包含して飽和されてもよいしあるいは不飽和であつてもよく、そして R^5 は水素であり、 R^6 および R^8 は同一であるかまたは異なつていて、それらは水素、メチルまたはエチルであり、 R^7 は水素、メチル、メトキシ、エトキシまたはアリールオキシ(ここでアリールは場合により1~6個の炭素原子を有するアルキルにより置換された10個までの炭素原子を有する)であるが、但し

a) R^6 、 R^7 および R^8 のうちの1個以上が水素でありそして R^7 がアリールオキシ以外である場合には R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも2個は水素であり、

b) R^7 がメトキシまたはエトキシでありそして R^6 および R^8 が水素である場合には R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は OH 、 NO_2 あるいは5員または6員環

いくつかは例えばヨーロッパ特許出願公開A1-5129号明細書(EP-A1-5129)に記載されている。その他はベルギー特許第898880号、ヨーロッパ特許公開第80602号、米国特許第4182766号および第4045563号、ヨーロッパ特許公開第130729号、西独特許第3415971号およびスエーデン特許第416649号の各明細書に記載されている。式中 R^7 が芳香族環を有する基である式Iの化合物はスエーデン特許出願第8404065-8号明細書に開示されているが、その明細書はまだ公開されていない。上記化合物は以下の方法のうちの一つに従つて製造される。

a) 次の式II



以外であり、

c) R^7 がアリールオキシである場合には R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{アリール}$ 、 -000CH_2 、 -0000_2H_5 あるいは5員または6員環であることはできなく、

d) R^6 、 R^7 および R^8 のうちの1個以上が水素でありそして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1個が OP_3 である場合には R^7 はエトキシ以外であり、

e) R^7 がメトキシであり R^6 および R^8 が水素でありそして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1個が OP_3 である場合には、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちのその他は水素でなければならない)で表わされる化合物またはその製薬的に許容しうる塩は腸疾患の治療法において有用であるということが見出された。

一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの

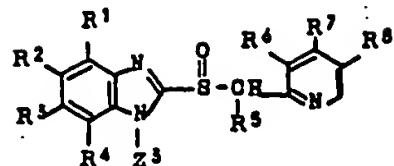
(式中 X は S でありそして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の定義を有する)の化合物を酸化して式Iの化合物を得る。

この酸化は硝酸、過酸化水素、過酸、過エステル、オゾン、四酸化二窒素、ヨードベンゼン、N-ハロスクシンイミド、1-クロロベンゾトリアゾール、セブチルハイポクロライト、ジアザビシクロ-[2.2.2]-オクタン臭素錠体、メタ過沃素酸ナトリウム、二酸化セレン、二酸化マンガン、クロム酸、セリックアンモニウムナイトレート、臭素、塩素およびスルフリルクロライドからなる群より選択される酸化剤を使用することによって実施できる。通常この酸化は酸化されるべき化合物に対して酸化剤がいくらか過剰に存在する浴媒中で行われる。

またこの酸化は酸化酵素を使用することにより酵素的にあるいは適当な微生物を使用するこ

とにより微生物的に実施してもよい。

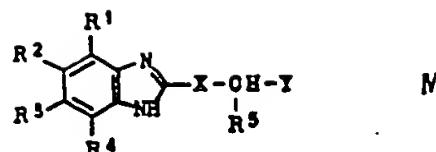
b) 次の式 II

 II

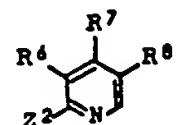
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の定義を有し、 Z^3 は- $B-$ または- $BO-$ でありそして X は H_2 、 Na または Li である)の化合物を加水分解して式 I の化合物を生成させる。

Z^3 におけるアルカノイル基は1~6個の炭素原子を有することができ、そしてカルボアルコキシ基は2~6個の炭素原子を有することができる。加水分解はアルカリ性溶液中で実施しうる。

c) 次の式 N



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前述の定義を有し、 X は- $B-$ または- $BO-$ でありそして Y は H_2 、 Na または Li である)で表わされる化合物を次の式 V



(式中 R^6 、 R^7 および R^8 は前述の定義を有しそして Z^2 はハロゲン例えば Cl または Br である)で表される化合物と反応させ、その獲得された化合物を、式中 X が- $B-$ である場合には酸化して式 I の化合物を得る。

式 I の目的生成物は遊離塩基として得られる。以下の実施例によりその製法をさらに説明する。

実施例 1 a 方法

5,6-ジメチル-2-[[(4-フェノキシ-5-エチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

-2°Cの温度を維持しながら CH_2CL_2 (50mL)中ににおける5,6-ジメチル-2-[(4-フェノキシ-5-エチル-2-ピリジニル)メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール(1.2g, 0.0029モル)の冷却(-2°C)溶液に CH_2CL_2 (15mL)中に溶解したヨークロロ過安息香酸、90.4%(0.56g, 0.0029モル)を攪拌下に加えた。-2°Cで5分間攪拌を継続しついで水(50mL)中に溶解した $NaHCO_3$ (0.75g, 0.0089モル)を激しい攪拌の下に加えた。2相を分離し、その CH_2CL_2 相を水(20mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ($MgSO_4$ で)そして溶媒を蒸発させた。残留物を CH_3CN から結晶化させて所望の生成物(0.68

g, 57%)を得た。融点146°C。

実施例 2 a 方法

5-メトキシ-2-[(4-(4-メチルフェノキシ)-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの製造

温度を-5°Cに維持しながら CH_2CL_2 (50mL)中ににおける5-メトキシ-2-[(4-(4-メチルフェノキシ)-2-ピリジニル)メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール(2.9g, 0.0073モル)の冷却(-5°C)溶液に CH_2CL_2 (20mL)中に溶解したヨークロロ過安息香酸、82%(1.54g, 0.0073モル)を攪拌下に加えた。この添加の後に水(30mL)中に溶解した $NaOH$ (0.87g, 0.022モル)を激しく攪拌しながら加えた。2相を分離した。その水性相にさらに CH_2CL_2 を加え、その出を2M HCl の添加により9.5に調整しついで攪拌そしてその後に各相を分離させた。

有機相を乾燥 (Na_2SO_4 で)させついで溶媒を蒸発させた。残留物を CH_3CN から結晶化させて所望の生成物 (1.2g, 42%)を得た。融点121°C。

前記化合物は胃酸分泌を抑制することが知られており、それ故に消化性潰瘍疾患の治療に使用することができる。

一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの抗分泌活性はある種の崩壊生成物によつて免せられる胃の H^+ 、 K^+ -ATPアーゼの阻害により中介されうることが見出された。この酵素はプロトンを胃中に送り込む役目を果している。

最近、ある種の“結腸 K^+ -ATPアーゼ”酵素は結腸の遠心部分に存在することが示された(M.C. Gustin氏等による「J.Biol.Chem.」第256巻第10651～10656頁(1981年)を参照されたい)。「結腸 K^+ -ATPアーゼ」は結腸上皮細胞の尖端刷子膜中に位置し、これは結腸の粘膜

酵素も一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの前記崩壊生成物によつて試験管内において強力に阻害されるということが見出された。かかる崩壊生成物が胃腸管の生体内通過中に生成されるため(生成の割合は2つの芳香族環中の置換基並びに周囲のpH:6.6に左右される)、一般式Iを有する化合物が下痢疾患に治療効果を有する。かかる疾患の例としては例えばコレラ、パラチフス旅行者の下痢およびトキシン生起の下痢のような炎症性腸疾患を挙げることができるが、さらに例えば慢性的大腸炎および局所性回腸炎のようなその他の腸疾患も挙げることができる。

式Iを有する置換ベンズイミダゾールは遊離塩基またはその製薬的に許容しうる塩のいずれかとして使用でき、それらのすべては本発明範囲内に包含される。すなわち塩基性、中性また

側面から膜側面への K^+ の吸収性膜透過運動の役目を帯びている。すなわちこの酵素は結腸中の粘膜閥門を横切る電解質バランスにとつて非常に重要であると思われる。

前記2種の酵素、胃の H^+ 、 K^+ -ATPアーゼおよび結腸の K^+ -ATPアーゼは類似しているが、しかし同一ではない作用機構を有するものと思われる。壁細胞中に存在する胃の H^+ 、 K^+ -ATPアーゼは胃上皮による HCl の分泌において中心的役割を有する。しかしながら、プロトンが結腸によって分泌されるという証拠は全くない。

前述のように、電解質バランスは下痢状態を伴う疾患では非常にしばしば妨害される。すなわち結腸の K^+ -ATPアーゼ酵素に影響を及ぼす化合物は下痢を伴う疾患の治療において治療学上有価あるものと期待されうる。

ここで最もべきことに、結腸の K^+ -ATPアーゼ

は混合塩がヘミ、モノ、セスキまたはポリ水和物と同様に得られる。アルカリ性塩の調製ではベンズイミダゾールを NaOH 、 NaOR 、 NaNH_2 、 NaHR_2 、 $\text{Mg}(\text{OR})_2$ 、 LiOH 、 KOH 、 LiOR 、 LiNH_2 、 LiNR_2 、 KOR 、 KNH_2 、 ENR_2 、 $\text{Ca}(\text{OR})_2$ 、 CaH_2 、 $\text{Tl}(\text{OR})_4$ 、 TlH_4 または $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ (但し、式中 Rは1～4個の炭素原子を有するアルキル基である)と反応させる。一般式Iを有する好ましい化合物は以下のとおりである。

- I. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも1つが水素およびアルキル(ここでアルキルは前述の定義を有する)以外である化合物、
- II. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも1つが水素、アルキルおよびアルコキシ(ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する)以外である化合物、
- III. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの多くて2つ

が水素、アルキルおよびアルコキシ（ここで

化合物、

アルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する)以外である化合物、

問. 好ましくはR²が水素、アルキルまたはアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外の基でありそしてR¹、R³およびR⁴が水素である化合物。

N. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちのたつた 1 つ
が水素、アルキルおよびアルコキシ（ここで
アルキルおよびアルコキシは前述の定義を有
する）以外である化合物、

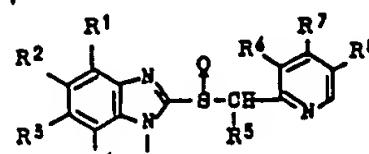
式Iを有する特に好ましいベンズイミダゾールは以下の表1に示された化合物であり、その中で最初に記載の化合物、オメプラゾールの使用は本発明を実施すると現在知られている最も効果的であると考えられる。

V. 好ましくはR²が水素、アルキルまたはアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外の基である化合物、

V. 好ましくはR¹が水素、アルキルまたはアルコキシ（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）以外の基である化合物、

V. 好ましくはR²が水素、アルキルまたはアルコキシ以外の基でありそしてR¹、R⁵およびR⁴が水素またはアルキル（ここでアルキルおよびアルコキシは前述の定義を有する）である

1



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	OH ₃
H	CO- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
CH ₃	COOH	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	OH ₃

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃
OH ₃	COO ₂ H ₅	OH ₃	H	H	CH ₃	OOH ₃	OH ₃
OCH ₃	Br	OCH ₃	H	H	CH ₃	OOH ₃	OH ₃
OCH ₃	Br	OCH ₃	H	H	CH ₃	OH ₃	H
C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	OH ₃
C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OH ₃
Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OOH ₃	CH ₃
COCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OOH ₃	OH ₃
P	Cl	H	Cl	H	CH ₃	OOH ₃	OH ₃
-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	H	CH ₃	OOH ₃	OH ₃
-CH=CH-CH=N-	H	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	OH ₃
-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	CH ₃
H	-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	CH ₃
CH ₃	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OH ₃
H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅
H	SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	CH ₃
H	CP ₃	H	H	H	H	O-C ₆ H ₄ -	CH ₃
H	Cl	H	H	H	H	O-C ₆ H ₄ -	H

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
H	COOCH ₃	H	H	H	OH ₃	O- 	H
H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	H	OH ₃	OH ₃
H	COOOH ₃	OH ₃	H	H	H	OH ₃	CH ₃
H	COOOH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OH ₃
H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	OH ₃	CH ₃	H
H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	OH ₃	OH ₃	H
H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	OH ₃	H	OH ₃
H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	OH ₃	OH ₃	OH ₃
H	COOCH ₃	OH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H
H	COOCH ₃	OH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
H	COOOH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	OH ₃
H	COOOF	CH ₃	H	H	OH ₃	OH ₃	CH ₃
H	OOOCCH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
H	COOOH ₃	CH ₃	H	H	H	OC ₂ H ₅	H
H	COOCF ₃	OH ₃	H	H	OH ₃	OCH ₃	H
H	COOCF ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
H	COOCCH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OH ₃
H	COOCCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	OH ₃
H	COOCCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	OH ₃

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
H	COOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OOCH ₃	CH ₃
H	Cl	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
H	COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	OH ₃
OP ₃	H	H	H	H	H	OOH ₃	H
OP ₃	H	H	H	H	OH ₃	OOH ₃	H
OP ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃	OH ₃
OP ₃	H	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	CH ₃
H	OP ₃	H	H	H	H	OOH ₃	H
H	CP ₃	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	H
H	CP ₃	H	H	H	H	OOH ₃	CH ₃
H	CP ₃	H	H	H	CH ₃	OOH ₃	CH ₃
H	-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	H	C ₂ H ₅	
CH ₃	H	Cl	H	H	H	H	
H	COOCH ₃	H	H	H	H	H	
H	COOC ₂ H ₅	H	H	H	H	H	
H	Br	H	H	H	H	H	
H	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
H	OP ₃	H	H	H	H	H	H
H	Cl	H	H	H	H	H	H

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
H	-CO-	H	H	H	H	H	H
H	-CO-	H	H	H	H	H	OOH ₃
H	-CO-	H	H	H	H	H	OH ₃
H	-CO-	H	H	H	H	H	OOH ₃
H	-CO-	H	H	H	H	CH ₃	OOH ₃
H	-CO-	—O—P—H	H	H	H	H	OOH ₃

実験試験

一般式Iを有する置換ベンズイミダゾールの結腸K⁺-ATPアーゼに及ぼす阻害効果を評価するために、本発明者等はウサギ(rabbit)の下行結腸から酵素を調製するに際して1化合物すなわちオメプラゾールを試験した。

オメプラゾールの場合活性崩壊生成物を生成させる最も有効な方法はオメプラゾールを尿液中で分解させることである。すなわちオメプラゾールは液中で分解されてから酵素に添加さ

れた。

実験操作

下行結腸からの調製

ウサギの下行結腸からウツバイン感受性のないカリウム刺激されたATPアーゼを単離しあつその特徴を調べるために以下の調製を実施した。

尖端刷子線膜を、Gustaf M.O.氏等による「J.Biol.Chem.」第256巻、第10651~10656頁(1981年)に記載の方法によつていく分修正してウサギの下行結腸上皮から調製した。

体重2~3kgの2匹のアルビノ雄ウサギをその耳静脈中にメブマル(mebumal)を注射することにより殺した。直腸から測定して長さが30~35cmの所にある結腸の一切片を取り出し、水冷0.15M NaClでその内容物がなくなるまですすぎついでガラス板上で反転させた。ついでその組織を2片に分けた。これらの成転されたセ

グメントを一端で結び、針無しの20mL注射器を使用して30mM NaCl、5mM Na₂EDTAおよび8mM Hepes/Trisを含有する氷冷バッファー(pH7.6)でそれらが膨張するまで満たし、その時点で他の端を結びつけた。これらの腸を同一のpH7.6バッファーを含有する500mL遠心管に移した。この管をアイスボックス中に置き、2600rcfで2時間振盪させた。ついでその培養培地を200mLメッシュのナイロンネットを通して戸過して残渣を除去した。

上皮細胞の沈降はベックマンJ2-21遠心機で4°Cで10分間、500×gでの遠心分離をなすことにより実施された。ペレット化細胞を使用直前に1mM Na₂EDTA含有の250mL溶液中で再懸濁し、4°Cで80℃を用いてpH8.3に調整した。ついで細胞をワーリングブレンダー(Waring Blender)中で28秒間均質化することにより崩

凝した。刷子繊を沈降するために生成するホモジネートを、JA-17ローターを有するベックマンJ2-21遠心機を用いて750×gの遠心力で4°C、10分間遠心分離した。ペレットと一緒にし、前述のように1mM Na₃EDTA含有の4.0%錠体中に再懸濁しそして再遠心分離した。刷子繊ペレット(P₂)を3.3%の同一培地中に再懸濁し、これに2.7%の密度勾配培地(パーコール(Percoll)、Pharmacia社製)を混合により添加した。パーコール培地をベックマンJ2-21遠心機を用いて40000×gの遠心力で22分間に中に密度勾配を形成するようにし、膜は沈降してバンドになつた。それぞれが4%の9個のフラクション(G1~G9)をバストールビペットで勾配から注意深く取り出した。パーコールを沈降するために上記各フラクションをTBT 6.0スイング-アウトローター(swing-out rotor)を

に送り出す役割を果す。特にことわらない限り、その調製は反応開始前に氷上で10分間ウツバインと共にあらかじめ培養され、ついでその反応はATPで開始され、混合されそして37°Cで適当な時間培養された。反応は5.6%アンモニウムモリブデートを含有する1%氷冷1.2%過塩素酸の添加により停止された。3%酢酸プロパンを加えそしてホスホモリブデート錠体を有機相中に抽出するために各試験管をミキサーで15秒間振盪した。この錠体の吸光度を試験プランクに対して320nmにおいて測定した。

酸分解されたオメプラゾールによる阻害

オメプラゾールをメタノール中に溶解して20mMの濃度にした。この溶液100μlをバシフターで10%に希釈して0.2mMオメプラゾールおよび2mM Na-アセテート/HCl、pH5.0の最終濃度を得た。对照培地はオメプラゾールの存在

有するKontron TGA-65遠心機中で50000rpmにおいて45分間遠心分離にかけた。ペーコールペレットの頂上に集められた物質を5-10上下ストロークを有するガラス-テフロンホモジナイザーにより約1500rpmで均質化した。

ATPアーゼ活性の測定

ATPアーゼ活性は時間単位当たりの酵素によりATPから遊離されるPi(遊離ホスフェート)の量として測定された。

検定培地は最終容量1ml中に10mM KO₂の存在または不存在下に2mM ATP、2mM MgCl₂、1&4 mM Pipes/Tris(pH7.4)および膜蛋白質を含有した。いくつかの実験では10⁻⁵Mの特異Na⁺、K⁺-ATPアーゼ阻害剤ウツバインが存在した。酵素Na⁺、K⁺-ATPアーゼは血漿から細胞中にK⁺を輸送するのと同様に細胞から血漿中にNa⁺を活発

にして、同一の方法で調製した。これらの培地を37°Cで120分間処置した。反応物を等容量の150mM Tris/HCl、pH7.4の添加により急冷した。対照培地も同様に処置した。

10μgの結腸尖端膜試料を前記急冷溶液と共に37°Cで10分間培養して1mlの最終容量中における、以下の結果を示す表中に指摘されたオメプラゾールの濃度を得た。K⁺刺激されたATPアーゼ活性は10分間測定した。

表

結腸K⁺-ATPアーゼに対する阻害されたオメプラゾールの効果

破壊混和物中におけるオメプラゾールの初期濃度 μM	残留酵素活性 % 平均値±S.D.
1.0	100.0±5.9
2.5	72.4±6.0
5.0	31.9±6.7
7.5	18.6±5.5
10.0	5.2±3.2

上記表に $10 \mu\text{M}$ の濃度を有する混合物がほとんど完全に結腸の K^+ -ATPアーゼ酵素の活性を阻害することを示している。すなわちオメプラゾールは結腸中の粘膜壁を横切る電解質バランスが妨害される腸疾患の治療に使用することができる。

製 剂

臨床的に使用するに際しては、本発明化合物は、結腸に達するまでは活性スルホキシド化合物を放たずそして製薬的に許容しうる担体と一緒にスルホキシドを遮離基かまたは製薬的に許容しうる無毒性アルカリ塩、例えば Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} または NH_4^+ 塩かのいずれかとして含有する製剤の形態で経口投与される。担体は固体、半固体または液体希釈剤あるいはカプセルの形態であることができる。前記方法における放出を制御するための技術は Bogentoft,

クチン、セルロース誘導体またはゼラチン並びに被覆剤例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびポリエチレングリコールワックスと共に混合させることができる。ついで混合物を加工してペレットまたは錠剤にする。こうして調製された製剤の芯を特別に処方された剤皮で被覆してその剤に前述の徐放特性を与える。このコーティングに異なる活性化合物または存在する活性化合物の相異なる量を有する各剤を区別するために種々の染料を加えてよい。

ソフトゼラチンカプセルを調製することができ、これらのカプセルは本発明の活性スルホキシド化合物および植物油の混合物を含有している。ハードゼラチンカプセルは活性スルホキシド化合物の微粒を固体粉末状担体例えばラクトース、サツカロース、ソルビトール、マンニト

O.氏等による [Acta Pharm. Suec.] 20, 311~314

(1983); "Delivery of drugs to the colon by means of a new microencapsulated oral dosage form" および Dew, M.J. 氏等による (Br. J. Clin. Pharmacol.) 14, 405~408 (1982); "An oral preparation to Release Drugs in the Human Colon" 並びにヨーロッパ特許公開第 64485 号明細書中にすでに記載されている。

またこれらの化合物はスルホキシドを上行結腸に運搬するように処方された製剤例えは適当に処方された坐薬、レクタルフォームまたは浣腸の形態で直腸に投与することもできる。通常活性化合物の量は製剤の 2~50 重量%である。

本発明化合物を経口投与用投与量単位剤形で含有する製剤の調製では、選択した化合物を固体粉末状担体例えはラクトース、サツカロース、ソルビトール、マンニトール、穀粉、アミロペ

ール、馬鈴薯粉、コーンスターク、アミロベクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと一緒に含有することができる。これらカプセルは前述のように被覆される。

活性物質の代表的な 1 日当たりの投与量は広範囲で変化し、それは種々の因子例えは各患者の個々の要求、投与経路および疾患に左右される。一般に、経口ないし直腸内投与量は 1 日当たり活性物質 1~500 mg、さらに具体的には 5~100 mg の量である。

特許出願人 アクチエボラゲット・ヘツシン

代理人弁理士 高木千

外 2 名



特開昭61-205211(10)

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴ 識別記号 厅内整理番号
// C 07 D 401/12 7431-4C
C 12 N 9/99 7421-4B
(C 07 D 401/12
213:00
235:00)

⑦発明者 ピヨルン・モルガン・
ガブリエル・ヴァルマ スウェーデン国エスー435 00ミヨルンリツケ。ローダボ
ーク ルタル 97